ÜBER DAS FORTSCHREITENDE STRAHLENBEHANDELTE (STRAHLENRESISTENTE) GEBÄRMUTTERHALSKARZINOM DES STADIUMS I

HANS SCHMITTHENNER

1967

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546019_0076

Aus der I. Frauenklinik der Universität München
Direktor: Prof. Dr. med. W. Bickenbach

ÜBER DAS FORTSCHREITENDE STRAHLENBEHANDELTE (STRAHLEN-RESISTENTE) GEBÄRMUTTERHALSKARZINOM DES STADIUMS I

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfaßt und der Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität München vorgelegt von
HANS SCHMITTHENNER
aus Villingen

München
1967

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. med. J. Ries

Mitberichterstatter: Prof. Dr. med. W. Bickenbach

Dekan: Prof. Dr. med. M. Kiese

Mündliche Prüfung: 18. 4. 67

Meinen Eltern

INHALTSVERZEICHNIS

A) Material und Methodik

B) Ergebnisse

I) Zeitliche Umstände

1) Häufigkeitsverteilung

2) Überlebenszeit

3) Krankheitsdauer

II) Räumliche Verhältnisse

1) Progressionsablauf

2) Kontinuierliches Wachstum

3) Metastatische Ausbreitung

III) Behandlungsbedingungen

1) Erstbehandlung

2) Zweitbestrahlung

3) Sekundäre Operation

IV) Geschwulstgegebenheiten

1) Histologisches Bild

2) Makroskopische Form

3) Ausdehnungsstufe

4) Symptomatik

V) Krankenfaktoren

1) Verschleppung

2) Alter

3) Allgemeinzustand

4) Konstitution

5) Erbliche Belastung

6) Soziale Stellung

7) Geschlechtliche Entwicklung

8) Temperaturerhöhung

9) Strahlenresistenz

C) Diskussion

D) Zusammenfassung

E) Schrifttum

A) MATERIAL UND METHODIK

RIES und BREITNER (21) sprachen von Rezidiventwicklung, wenn das Kollumkarzinom nach einem subjektiv und klinisch krankheitsfreien Zeitraum von 4 Monaten nach der Strahlenbehandlung wieder auftrat. Entsprechend wurde unter Progression der Verlaufstyp verstanden, bei dem das Kollumkarzinom ohne einen subjektiv und klinisch krankheitsfreien Zeitraum von 4 Monaten nach der Strahlenbehandlung weiter fortschritt.

An der I. Frauenklinik der Universität München wurden von 1948 bis 1956 4385 Kranke mit einem Gebärmutterhalskarzinom beobachtet. Davon befanden sich 712 oder 16,2 % im Stadium I der Erkrankung. Die Münchener Methode einer kombinierten Radium-Röntgen-Bestrahlung beschrieben RIES und BREITNER (22) ausführlich. 5 Jahre nach Beginn der Behandlung lebten 54,8 % aller Kranken symptomfrei, von denen der Gruppe I 81 %. 124 oder 17,4 % der Kranken der Gruppe I starben vor Ablauf von 5 Jahren. Von diesen erlagen 19 oder 15,3 % einer Progression des Karzinoms, das waren 2,7 % der Kranken mit einem Kollumkarzinom des Stadiums I (Tab. 1).

Bei den gestorbenen wurden 5 verschollene Frauen mitgezählt, die 1 - 3 Jahre krankheitsfrei waren. 4 von ihnen wanderten aus. 15 Frauen starben sicher interkurrent. 104 Kranke starben nach dem Leichenschauschein an Krebs. In den ersten 4 Jahren waren es jährlich ungefähr 3,5 % (3,1 - 3,9 - 3,2 - 3,7 %), im 5. 0,7 %. Einige Kranke mit bis zuletzt karzinomfreien Befunden starben wahrscheinlich interkurrent und mußten allein nach dem Leichenschauschein zu den an Karzinom gestorbenen gerechnet werden. So handelte es sich bei einem Tod durch "Schizophrenie, Lungentuberkulose, Gebärmutterkrebs, Schädelbasisbruch" um den Selbstmord einer 2 Jahre karzinomfreien Frau (J.-Nr. 20368). Eine andere Frau war laut zweimaliger Abschrift der Gemeinde an "Exitus" gestorben (J.-Nr. 15458). Bei 8 Kranken führte ein histologisch oder chirurgisch gefundener Zweittumor zum Tod: 1 Sarkom, 1 phasengleiches und 5 phasenver-

TABELLE 1. INNERHALB VON 5 JAHREN GESTORBENE KOLLUMKARZINOMKRANKE DER GRUPPE I AUS DEN JAHREN 1948 - 1956

	TODESURSACHE	1.	2. I.+II. HÄLFTE	3.	4.	5.	1.-5. JAHR
OHNE KRANKHEITSFREIEN ZEITRAUM VON 4 MONATEN	PROGRESSION	11	8+0				19
	FOLGEN DER BEHANDLUNG	2					2
	WAHRSCHEINLICH KREBSFREMDE KRANKHEIT	2					2
	KREBSFREMDE KRANKHEIT	1					1
MIT KRANKHEITSFREIEM ZEITRAUM VON 4 MONATEN	REZIDIV	5	8+5	18	17	2	55
	ZWEITTUMOR UND KOLLUMKARZINOM-REZIDIV			1	2		3
	ZWEITTUMOR		0+1	1	1	2	5
	WAHRSCHEINLICH KREBSFREMDE KRANKHEIT	2	3+3	3	6	1	18
	KREBSFREMDE KRANKHEIT	1	0+3	5	2	3	14
	VERLUST DER KONTROLLE BEI REZIDIVFREIHEIT		2+1	1	1		5

schiedene Doppelkarzinome und 1 phasenverschiedenes Dreifachkarzinom (1951 Adenokarzinom des Fundus, 1954 Plattenepithelkarzinom der Portio vaginalis und 1958 Adenokarzinom der Cervix uteri). Bei dem phasengleichen und 2 phasenverschiedenen Doppelkarzinomen trat ein Rezidiv des Kollumkarzinoms auf. Die meisten Krebstoten waren Rezidivkranke. Auf 1 interkurrenten, 1 unbestimmbaren mit interkurrentem oder Rezidivtod, 0,5 Zweittumor- und 3 Rezidivfälle kam 1 Progressionsfall.

Außer den Progressionskranken erreichten 5 Frauen keinen krankheitsfreien Zeitraum von 4 Monaten, da sie in den ersten 4 Monaten starben, 2 während der Behandlung an deren Folgen, 3 im Anschluß an die Behandlung sicher oder

wahrscheinlich an einer anderen Erkrankung. Sie wurden bei der Durchnumerierung der ohne viermonatigen krankheitsfreien Zeitraum gestorbenen Kranken (Tab. 2) unter den Nummern 1 - 2 und 3 - 5 mitberücksichtigt:

Nr. 1: Wegen entzündlichen Adnextumors rechts Beginn mit der Röntgenbestrahlung. Nach den ersten 3 Bestrahlungen Fieber, 1 Woche später Benommenheit, Blutdrucksteigerung von 140/100 auf 185/140 mm Hg, Präurämie mit einem Rest-N von 330 mg%, Abwehrspannung im Unterleib, Bewußtlosigkeit, Tod im Coma uraemicum. Wohl Stenose der ableitenden Harnwege, Hydro- oder Pyonephrose, Myokardschädigung.

Nr. 2: Doppelseitige Salpingitis. Allgemeine Schwäche, leichte Hypotonie und Anämie. Wegen geringer Blutung keine Thromboseprophylaxe durchführbar. Operation nach Freund-Wertheim. Knapp 3 Wochen darauf Tod unter den Zeichen akuten Herzversagens infolge Lungenembolie oder Herzinfarkt.

Nr. 3: Freier Abschlußbefund. Nicht ganz 2 Wochen nach der Entlassung gestorben. Todesursache: Kollumkarzinom, Herzinsuffizienz.

Nr. 4: Bei der Abschlußuntersuchung Portioveränderungen weitgehend verschwunden. 6 Wochen nach der Entlassung gestorben. Todesursache: Arteriosklerose, Herzmuskelentartung.

Nr. 5: Bei Behandlungsbeginn systolisches Geräusch über allen Ostien, Hypertonie. In gebessertem Zustand entlassen. 7 Wochen später gestorben. Todesursache: Unterleibskrebs.

Die Progressionskranken versah ich mit den Nummern 6 - 24 nach der Länge der Überlebenszeit. Die zu untersuchenden Faktoren gliederte ich gemäß der Abhängigkeit von Zeit, Raum, Behandlung, Geschwulst oder Kranker. Bezüglich des makroskopischen Wachstums des Kollumkarzinoms unterschied ich 4 Typen: 1 karzinomatöses Ulkus bis Krater der Portio, 2 exophytischer oder Blumenkohltumor, 3 harte höckerige Portio, 4 wurmstichige Zervix bis Zervixhöhlenkarzinom (RIES

TABELLE 2. EINZELWERTE DER OHNE KRANKHEITSFREIEN ZEITRAUM VON 4 MONATEN GESTORBENEN KRANKEN

TODESURSACHE	FOLGEN DER BEHANDLUNG		INTERKURRENTE KRANKHEIT			P	R	O	G	R	E	S	S	I	O	N			
JOURNALNUMMER	16582	23694	22603	19685	15218	18815	19789	19646	14334	22120	22137	18330	17867	21243	20889	20241	21273	15881	19477	20944	17942	22737	15709	16732
LAUFENDE NUMMER	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18	19	20	21	22	23	24
ÜBERLEBENSZEIT TAGE	22	33	33	83	91	73	124	210	218	228	235	289	341	342	351	352	370	370	373	383	421	446	492	527
KRANKHEITSDAUER MONATE	2	3	4	7	9	?	5,5	11	15	16	14	11	12	18	12,5	12,5	20	36	13	16	14	19	17	18,5
BEHANDLUNGSJAHR	1950	1956	1956	1953	1948	1952	1953	1953	1948	1955	1955	1951	1951	1951	1954	1953	1954	1948	1953	1954	1951	1956	1949	1950
ERSTBEHANDLUNG RADIUM MGEH / OPERATIONSNAME / RÖNTGEN R	0 / WERTH. / 600	1500	6040 / 9000	4200 / 8800	4440 / 5430	4600 / 2000	4950 / 0	4300 / 0	5400 / 4400	5040 / 10080	5040 / 2680	5040 / 5200	6000 / 9000	3333 / 9000	4800 / 4640	5820 / 4380	4200 / 10080	4800 / 5650	5400 / 0	4336 / 2640	5760 / 6660	WERTH. / 4200	4800 / 5500	4320 / 2880
ZWEITBEHANDLUNG RADIUM MGEH / RÖNTGEN R						180				6400			6400	6400	720 / 8400				1400 / 2000					1040 / 2400
HISTOLOGISCHES BILD P PLATTEN- / E EPITHEL/AL / A ADENOMATÖS	P	P	P	P	P	P	A	A	P	P	A	A	P	A	P	P	A	P	P	P	P	P	P	P
SITZ V VORDERE MUTTERMUNDS- / H HINTERE LIPPE	?	H	V	VH	VH	VH	?	VH	VH	VH	?	H	V	H	?	VH	VH	?	?	VH	VH	?	H	H
MAKROSKOPISCHER TYP	4	1	4	3	2	1	4	2	2	3	4	4	3	2	4	1	4	4	2	3	2	2	3	2
FERNMETASEN VOR DER BECKENWAND-METASTASEN BEHANDLUNG						X					X	X					X							
							X		X								X			X	X			
VERSCHLEPPUNG			X		X				X		X						X	X				X		
ALTER	41	41	71	60	71	48	60	77	37	58	64	74	40	33	59	26	54	66	29	33	36	28	49	42
ALLGEMEINZUSTAND 1/A/4	2	2	2	?	2	3	1A	3	2	3	2	2	2	2	?	2	2	2	2	?	2	2	2	2
HÄMOGLOBINWERT %	84	58	81	75	?	61	92	78	?	71	82	80	65	57	80	77	70	?	30	?	74	?	?	70
SENKUNGSREAKTION 1H/2H	?	40/80	?	9/18	?	?	?	?	?	27/65	24/49	9/20	26/50	68/98	?	6/15	20/40	?	?	?	?	?	?	15/36
KREBSFAMILIENANAMNESE				X						X		X		X			X			X	X			
MENARCHENALTER	20	17	16	18	16	15	14	15	12	16	16	?	17	13	16	17	18	17	14	13	14	14	16	18
MENOPAUSENALTER			50	45	51	25	50	47		49	44	49			53		52	52					46	
SUBFEBRILE TEMPERATUREN WÄHREND DER							X		X	X	X	X		X			X			X	X			
FIEBER BEHANDLUNG													3 TAGE			5 TAGE		>5 TAGE	>5 TAGE					
STRAHLENRESISTENZ									X	X			X		X	X		X		X	X		X	

und BREITNER 22). Eine Verschleppung der Krankheit durch die Kranke wurde angenommen, wenn sie später als 3 Monate nach den ersten Symptomen den Arzt aufgesucht hatte, eine Verschleppung durch den Arzt, wenn er die Kranke nach mehr als 1 Monat der fachärztlichen Untersuchung zugeleitet hatte (RIES und RIFFART 24). Den Allgemeinzustand der Kranken stufte ich in 4 Grade ein: 1 sehr gut, 1a adipös, 2 mittelmäßig, 3 reduziert, 4 kachektisch (RIES und BREITNER 21). Den Daten der 19 Progressionskranken wurden laufend die der 13 innerhalb von anderthalb Jahren verstorbenen Rezidivkranken gegenübergestellt.

B) ERGEBNISSE

I) ZEITLICHE UMSTÄNDE

1) HÄUFIGKEITSVERTEILUNG

Beim Tod durch Progression handelte es sich um ein regelmäßiges Ereignis. Jedes Jahr betraf er 1 oder 2 Plattenepithel-, in 4 Jahren zusätzlich 1 oder 2 Adenokarzinome. 8 der 13 früh tödlichen Rezidivfälle fielen in 2 der 9 Berichtsjahre.

2) ÜBERLEBENSZEIT

Die Progression bestimmte die Karzinomsterblichkeit des ersten Jahres. Innerhalb der ersten 9 Monate starben bloß Progressionskranke, und zwar 6, im Lauf der folgenden 9 Monate gleich viel Progressions- und Rezidivkranke, jeweils 13, danach nur Rezidivkranke. Vom Beobachtungsbeginn an lebten die Progressionskranken durchschnittlich 324 (73 - 527) Tage, die entsprechenden Rezidivkranken 415 (296 - 540) Tage. Für das progrediente plattenepitheliale Karzinom lag der Mittelwert mit 353 Tagen günstiger als für das drüsige mit 262 Tagen; bei Plattenepithelkarzinom ging die Überlebenszeit nicht über anderthalb Jahre, bei Adenokarzinom nicht wesentlich über ein Jahr hinaus.

3) KRANKHEITSDAUER

Vom Auftreten der ersten Symptome bis zum Tod vergingen im Schnitt knapp 16 Monate, bei Adenokarzinom 13 gegen 17 bei Plattenepithelkarzinom. Die Rezidivkranken starben nach durchschnittlich 17 Monaten klinischer Krankheitsdauer.

II) RÄUMLICHE VERHÄLTNISSE

1) PROGRESSIONSABLAUF

Der zeitliche und räumliche Ablauf der Progression wurde graphisch dargestellt (Abb. 1). Die einzelnen Untersuchungsbefunde wurden auf den Behandlungs-

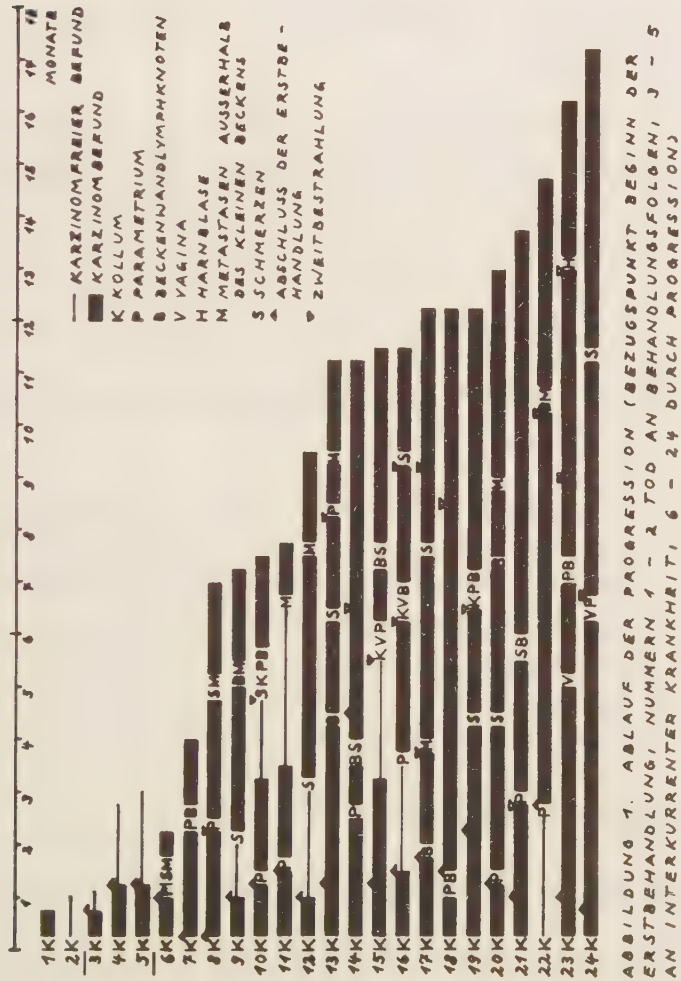

ABBILDUNG 1. ABLAUF DER PROGRESSION (BEZUGSPUNKT BEGINN DER ERSTBEHANDLUNG). NUMMERN 1 - 2 TOD AN BEHANDLUNGSFOLGEN; 3 - 5 AN INTERKURRENTER KRANKHEIT; 6 - 24 DURCH PROGRESSION

beginn bezogen. Kontinuierlicher und metastatischer Beckenwandbefall wurden im Schema nicht unterschieden. Die Beckenwandlymphknoten galten bei durchgehendem Karzinomwachstum bis zur Beckenwand und bei hochsitzender parametraner Infiltration über der Beckenwand als erreicht. Schmerzen wurden aufgeführt, wenn sie mit keinem anderen wie beispielsweise einem statischen Befund zusammenhingen. Diese von 14 Kranken geäußerten Schmerzen entsprachen ziemlich genau bestimmten Karzinomausbreitungswegen. Bei Behandlungsbeginn hatten sie alle nicht bestanden. In den Krankenblättern der Rezidivfälle waren 6mal Schmerzen festgehalten.

Am Ausgangsort des Karzinoms war eine Progression selten. 14mal war das Kollum nach dem letzten vorhandenen Befund karzinomfrei. 18mal erschien es zumindest bei einer Nachuntersuchung unverdächtig. Möglicherweise war der Kollumtumor sogar bei der letzten Kranken vorübergehend verschwunden. Sie wurde bei Abschluß der Behandlung nicht und erstmals 4 Monate später nachuntersucht. 8mal waren überdies die angrenzenden Abschnitte von Parametrium und Scheide, 3mal obendrein die Beckenwand zuletzt unauffällig. Von 13 Rezidivkranken boten bei ihrem Ende 11 am Kollum, 6 im zentralen kleinen Becken und 4 im gesamten kleinen Becken keinen Krebsbefund.

Als Todesursache ergaben sich bei 9 Kranken Metastasen außerhalb des kleinen Beckens, 1 weitere starb an Urämie bei Metastasierungsverdacht. Bei 9 Frauen wurde bis zum Tod kein Fortschreiten des Tumors über das massiv ergriffene kleine Becken hinaus bekannt. Bei den Rezidivkranken führten 7mal Fernmetastasen zum Tod. Bei den restlichen 6 Frauen blieb der Tumor auf das kleine Becken beschränkt. Im übrigen waren bei dem Rezidiv im Schnitt 4 Monate später als bei der Progression die gleichen Körpergegenden in derselben Reihenfolge betroffen.

2) KONTINUIERLICHES WACHSTUM

In 16 Fällen fand sich eine kontinuierliche Progression (Tab. 3). In allen 16 wurde das Parametrium nach durchschnittlich 3 (1 - 8) Monaten infiltriert, in 6 einseitig, in 3 links, in 3 rechts, und in 10 beidseitig, in 6 gleichzeitig links und

Tabelle 3. Weg der Progression

Ausbreitungsgebiete	Kranke	laufende Nummern
kontinuierliche	16	
Parametrium	16	6 7 8 10 11 13 14 15 16 18 19 20 21 22 23 24
Beckenwand	10	10 13 15 16 18 19 20 21 22 23
Mastdarmgegend	6	
Cavum rectouterinum	3	7 8 16
Ligamentum rectouterinum	3	10 11 24
Kollum	6	10 15 16 19 23 24
Scheide	4	15 16 23 24
Harnblasenbereich	3	15 16 23
diskontinuierliche	13	
lymphogene	8	
Beckenwandknoten	8	7 9 13 14 16 17 20 21
paraaortale Knoten	2	9 20
supraklavikuläre Knoten	1	17
peritoneale	2	
Darm	2	8 12
hämatogene	7	
Gehirn	1	6
Rückenmark	1	11
Leber	2	9 20
Lunge	4	12 13 20 22

rechts, in 4 anfangs einseitig, in 2 links, in 2 rechts.

Die Beckenwand wurde 10mal nach 6, 5 (1 - 10) Monaten befallen, 8mal einseitig, 5mal links, 3mal rechts, und 2mal gleichzeitig beidseitig. Kontinuierlich und diskontinuierlich wurde sie insgesamt 14mal erreicht, 6mal einseitig, 3mal links, 3mal rechts, und 8mal beidseitig, 5mal gleichzeitig links und rechts, 3mal ursprünglich einseitig, 1mal links, 2mal rechts.

Bei 6 Kranken wucherte die Geschwulst nach 5 (1 - 11) Monaten auf den Mastdarm zu. Bei 2 hatte sie zudem die Grenze zum Scheidengewölbe überschritten. Bei 3 Kranken breitete sie sich im Cavum rectouterinum, bei 3 im Ligamentum rectouterinum zu den Lymphonodi rectales hin aus, die wohl bei 2 den Mastdarm einengten.

Bei 6 Frauen beobachtete man nach 5, 5 (5 - 6) Monaten eine örtliche Progression des Karzinoms am Kollum. 4 parametrane Infiltrate, 3 bis zur Beckenwand und die 2 des Sakrouterinligaments mit Mastdarmeinengung rührten von einem örtlich weiterbestehenden Tumor her.

4mal griff dieser nach 5, 5 (5 - 6) Monaten auf die Scheide über.

3mal entwickelte er sich von dort nach 8 (7 - 9) Monaten in Richtung auf die Harnblase weiter. In 1 Fall kam es zu einer karzinomatösen Blasen-Scheiden-Fistel.

3) METASTATISCHE AUSBREITUNG

Bei 13 Kranken wurden Metastasen bekannt. 8mal entstanden sie auf dem Lymphweg, 2mal über die Bauchhöhle und 7mal über die Blutbahn.

Ein diskontinuierlicher Befall der Gefäßlymphknoten an der Beckenwand wurde angenommen, wenn die Beckenwand, doch das Parametrium derselben Seite bis dahin nicht betroffen war. Er wurde 8mal gezählt, 6mal auf einer Seite, 2mal auf der linken, 4mal auf der rechten, und 2mal auf beiden Seiten, 1mal gleichzeitig auf beiden, 1mal zuerst auf der rechten.

3mal wurden neben Beckenwandmetastasen lymphogene Fernmetastasen gesehen, 1mal supraklavikulär links und 2mal paraaortal. Für den einen dieser beiden Fälle ergab die Obduktion außerdem einen Einbruch des Tumors in das Kreuzbein und die Lendenwirbelsäule unter Zerstörung des 2. und 3. Lendenwirbelkörpers sowie eine Einmauerung des Ureters mit Entwicklung einer Pyonephrose rechts. Im zweiten Fall ließ die Röntgenaufnahme eine Mitbeteiligung des Kreuzbeins vermuten. Die Lymphonodi aortici waren daneben vielleicht in dem Fall von supraklavikulären Metastasen erkrankt, wenn dort starke Oberbauch- und Beckenschmerzen auftraten; Lungenabsiedlungen als Streuherde für die supraklavikulären Knoten waren selbst 5, 5 Monate nach deren Auftauchen röntgenologisch nicht nachweisbar.

2mal verlegte das Karzinom durch Metastasen den Darm. Im einen Fall wurde eine peritoneale und mesenteriale Karzinose chirurgisch bestätigt.

Hämatogene Metastasen wiesen 4 Kranke in der Lunge, 2 in der Leber und je 1 im Halsteil des Rückenmarks und im Gehirn auf.

Eine Gehirnmetastase zeigte sich nach 1 Monat (11 Tage nach der Entlassung Gleichgewichtsstörungen, Kopfschmerzen und Schwinden des Erinnerungsvermögens. Durch Karotisangiographie Raumbeschränkung im hinteren Abschnitt des rechten Schläfenlappens gesichert, nach der Gefäßneubildung am ehesten als Metastase anzusprechen. Gewichtsabnahme. Lungenaufnahmen ohne verdächtigen Befund. Unter Fieber um 39° C, Rindenreizerscheinungen in Form von klonischen Zuckungen und Hirndruckzeichen Tod durch zentrale Atem- und Kreislauflähmung.). Rückenmarkmetastasen tauchten nach 6 Monaten auf. Die spätesten Metastasen überhaupt waren Leber- nach 5 und 13 und Lungenmetastasen nach 10, 5 (9 - 13) Monaten. Peritoneale und mesenteriale Metastasen fanden sich nach 5 und 7 Monaten. Beckenwandmetastasen wurden nach 4, 5 (2 - 9), supraklavikuläre nach 4, paraaortale nach 4 und 9 Monaten festgestellt. Der metastatische Beckenwandbefall lag mit seinem Durchschnitt um 2 Monate vor dem kontinuierlichen.

III) BEHANDLUNGSBEDINGUNGEN

1) ERSTBEHANDLUNG

Die Erstbehandlung, in der Regel eine kombinierte Radium-Röntgen-Bestrahlung, wurde 1mal für längere Zeit unterbrochen, 2mal von der Kranken abgebrochen und 3mal auf die Radiumbestrahlung beschränkt. Mit Rücksicht auf eine Schwangerschaft im VII. Monat wurde der Tumor der ersten Kranken gering radiumbestrahlt. Bei der Schnittentbindung im X. Monat fand sich neben dem Kollum ein Tumorknoten, der Uterus wurde daher nach Porro supravaginal abgesetzt. Vor der Weiterbestrahlung 4 Wochen darauf bestanden Beckenwandmetastasen (Nr. 14). Von den nächsten Frauen brach die eine mit intrauterinem Fruchttod im X. Monat, Schnittentbindung und Operation nach Wertheim und anschließender symptomatischer Psychose die nach 7 Wochen begonnene Nachbestrahlung ungeachtet doppelseitiger parametraner Progression ab. Bei der Wiederaufnahme 7,5 Monate danach waren Lungenmetastasen vorhanden (Nr. 22). Die andere erschien nicht zur vorgesehenen 3. Radiumeinlage. Bis zur Fortsetzung der Behandlung 6 Monate später hatte sich der Tumor auf die Scheide und das Parametrium ausgedehnt (Nr. 24). Die restlichen 3 Frauen wurden wegen Fettleibigkeit (Nr. 7), hohen Alters (Nr. 8) und nicht zu behebender sekundärer Anämie bei septischer Infektion (Nr. 19) nur radiumbestrahlt. Die Kranken mit unter- oder abgebrochener Behandlung erreichten mit Überlebenszeiten von 11, 14,5 und 17 Monaten die zweitlängste bei Adeno- und die drittlängste und längste bei Plattenepithelkarzinom. Die Frauen mit alleiniger Radiumbestrahlung starben nach 4, 7 und 12 Monaten, den beiden kürzesten Überlebenszeiten bei drüsigem und einer mittleren bei plattenepithelialem Krebs.

Bei 2 Kranken mit einem späteren Rezidiv erfolgte wegen hohen Alters beziehungsweise allergischen Ekzems keine Röntgen- zusätzlich zur Radiumbestrahlung. Im zweiten Fall waren allerdings wahrscheinliche Fernmetastasen vor der Aufnahme für das Versagen der Behandlung entscheidender. Bei 1 Kranken wurde eine Operation nach Schauta-Stoeckel mit 7 Wochen später folgender Perkutanbestrahlung auf beiderseitige parametrane Infiltrate vorgenommen. Die Überlebenszeiten von 16, 17,5 und nochmals 17,5 Monaten stellten die viert- bis zweitlängsten der Rezidivver-

gleichsgruppe dar.

2) ZWEITBESTRAHLUNG

Eine weitere Bestrahlung in 13 Fällen brachte keinen entscheidenden Erfolg mehr. In 3 Fällen war nichts über die örtliche Wirkung der Zweitbestrahlung vermerkt (Nr. 13, 18, 22). 5mal wurden die Geschwulstknoten teilweise beeinflußt (Nr. 8, 16, 17, 19, 24). In 1 Fall handelte es sich um supraklavikuläre Metastasen. 5mal schritt das Karzinom unter der Bestrahlung weiter fort (Nr. 10, 14, 15, 21, 23). 1 umschriebenes parametranes Infiltrat wurde mit dem Körperhöhlenrohr angegangen. Bei 1 Frau fiel eine für die hohe Dosis geringe Strahlenreaktion auf. Von den 5 wieder bestrahlten rezidivierenden Karzinomen wurden 3 etwas, 1 nicht mehr aufgehalten; 1 Krankenblatt war diesbezüglich nichts zu entnehmen.

3) SEKUNDÄRE OPERATION

Wäre eine erweiterte Totalexstirpation als Zweitbehandlung des progredienten Karzinoms möglich und erfolgversprechend gewesen? 1 Kranke war ohnehin einer derartigen Radikaloperation unterzogen worden (Nr. 22). 2mal verboten Fettleibigkeit oder hohes Alter einen Eingriff wie zuvor eine Zusatzröntgenbestrahlung (Nr. 7, 8). Bei 4 Frauen beinhaltete der erste Progressionsbefund Fernmetastasen (Nr. 6, 11, 12, 17). In 9 weiteren Fällen waren sofort die Beckenwandlymphknoten befallen (Nr. 9, 10, 13, 14, 16, 18, 19, 20, 21). 2 Frauen boten mit Tumorpersistenz am Kollum, 1mal zuzüglich Infiltration des kollumnahen Parametriums, 4 Monate nach der Entlassung einen operablen Zustand, dabei war nach 2 Monaten der Befund unverdächtig gewesen oder keine Untersuchung erfolgt, nach 6 Monaten beidemal die Beckenwand mitbetroffen (Nr. 15, 23). 1 Kranke mit Karzinomprogression am Kollum und im kollumnahen Parametrium nach 6 Monaten bei fehlender früherer Kontrolle war durch eigenes Verschulden nicht voll strahlenbehandelt worden, nach der Zweitbestrahlung war die Beckenwand vom Krebs erreicht (Nr. 24). Die anderen 3 am Kollum weiterbestehenden Geschwülste waren inoperabel, als das Kollum wieder tastbare Veränderungen bot. Aus den gleichen Gründen wäre eine spätere Operation in keinem der Rezidivfälle aussichtsreich gewesen.

IV) GESCHWULSTGEGEBENHEITEN

1) HISTOLOGISCHES BILD

13 Karzinome zeigten plattenepithelialen und 6 drüsigen Bau. Mit diesen endeten alle in den ersten 18 Monaten verlorenen Adenokarzinomkranken unter dem Bild der Progression. Alle 13 rezidivierenden Tumoren waren Plattenepithelkarzinome. Vom Differenzierungsgrad her waren die progredienten Plattenepithelkarzinome unreif. Unter den rezidivierenden befanden sich 2 mittelreife Plattenepithelkarzinome.

2) MAKROSKOPISCHE FORM

Ihrem alleinigen oder hauptsächlichen Sitz am Anfang der Behandlung nach waren fortschreitende wie rezidivierende Karzinome gleich oft von vorderer und hinterer Muttermundslippe ausgegangen. Die progredienten Tumoren verteilten sich dagegen anders auf die 4 makroskopischen Wachstumstypen (karzinomatöses Ulkus bis Krater der Portio 2, exophytischer oder Blumenkohltumor 7, harte höckerige Portio 4, wurmstichige Zervix bis Zervixhöhlenkarzinom 6) als die rezidivierenden (mit einer Reihenfolge von 4 - 9 - 0 - 0). Die Typen 3 und 4 kamen in der Rezidivgruppe nicht vor und machten andererseits die Hälfte der Progressionsgruppe aus. In 4 Fällen trafen makroskopisches Bild eines Zervix- und mikroskopisches eines Drüsenkrebses zusammen. 2 Karzinome vom Typ 4 zeigten plattenepithelialen Bau, 2 adenomatöse Karzinome gehörten zum Typ 2. In den ersten anderthalb Jahren führten gleich viel endophytische Geschwülste der Typen 1, 3, 4 wie exophytische des Typs 2 zum Tod (16 : 16). Progredient verliefen mehr endophytische (12 : 7), rezidivierend mehr exophytische Gewächse (4 : 9), was mit dem Verhalten der Typen 3 und 4 erklärt werden konnte.

3) AUSDEHNUNGSSTUFE

Wie die Progressionsbefunde erwiesen, hatten viele Karzinome vor der Aufnahme die Grenzen des Kollums längst überschritten. Eine vorzeitige Entstehung von Beckenwandmetastasen wurde aus Nichtbefall des Parametriums auf der gleichen

Seite und Karzinomfreiheit des Kollums nach der Erstbehandlung geschlossen, eine frühe Entwicklung von Fernmetastasen aus späterer Karzinomfreiheit des kleinen Beckens oder unmittelbar nach der Entlassung offenbarem Tumorbefall des Gehirns in 1 Fall. 5 Geschwülste besaßen danach bei Behandlungsbeginn bereits Metastasen an der Beckenwand, 4 Metastasen außerhalb des kleinen Beckens Ähnlich enthielten 3 Rezidivbefunde Beckenwand- und 4 Fernmetastasen der besprochenen Art.

Innerhalb der Grenzen des Kollums waren die progredienten Tumoren zu Beginn der Beobachtung etwas fortgeschrittener als die rezidivierenden. Größenmäßig genauer erfaßt waren 8 (von jenen 4), meist walnuß- bis hühnereigroße exophytische Geschwülste. Unter den übrigen Karzinomen waren 5 (0) mit primärem intrazervikalem Sitz und 1 vom knotigen (2 vom geschwürigen) Typ mit sekundärer intrazervikaler Entwicklung. Von den restlichen 5 (7) Gewächsen hatten 4 (2) beide Muttermundslippen befallen. Insgesamt erstreckten sich 8 (2) Karzinome über die ganze Portio, beschränkten sich 5 (10) auf eine Portiohälfte und waren 6 (1) in dieser Hinsicht nicht näher beschrieben.

4) SYMPTOMATIK

17 Kranke hatten irreguläre Blutungen als erstes Krankheitszeichen bemerkt, 7 Fluor, 2 Unterleibschmerzen, je 1 Kreuzschmerzen, Appetitlosigkeit und Gewichtsabnahme, bei 1 Kranken bestanden keine typischen Symptome. Die späteren Rezidivkranken gaben dieselbe Symptomenreihe an.

V) KRANKENFAKTOREN

1) VERSCHLEPPUNG

4 Frauen hatten mit 5, 7, 7,5 und 24 Monaten mehr als 3 Monate nach den ersten Symptomen abgewartet, bevor sie den Arzt aufgesucht hatten, und somit die Krankheit verschleppt. Eine Verschleppung durch den Arzt, indem er die Kranke nicht

innerhalb 1 Monats der fachärztlichen Untersuchung zugeleitet hatte, lag vermutlich 1mal vor, als eine Frau 4 Monate vor Schwangerschaftsende 1 Tag geblutet hatte und erst zur Narkoseuntersuchung überwiesen worden war, als sich der Muttermund trotz vorhandener Wehen und mehrmaliger Wehenmittelgabe nicht geöffnet hatte. Bei 4 Rezidivkranken fand sich eine Verschleppung von 4, 5, 6 und 12 Monaten durch die Kranke und eine von 1, 5 Monaten durch den Arzt. Demnach war die Verschleppung für die Progression bedeutungslos. Im Gegenteil waren 12 Kranke in den ersten 2 Wochen zum Arzt gegangen. Von den Rezidivkranken hatten einzig 3 nicht länger gezögert. Die 12 Karzinome waren dennoch nicht weniger weit fortgeschritten als die verschleppten.

2) ALTER

Die Kranken verteilten sich gleichmäßig auf alle Altersgruppen (Tab. 4). Das

TABELLE 4. ALTERSVERTEILUNG DER PROGRESSIONSKRANKEN

VOLLENDETE LEBENSJAHRE	25-29	30-34	35-39	40-44	45-49	50-54	55-59	60-64	65-69	70-74	75-79
PROGRESSIONS-KRANKE	3	2	2	2	2	1	2	2	1	1	1
PLATTENEPITHEL-KREBSKRANKE	3	1	2	2	2		2		1		
DRÜSENKREBS-KRANKE		1				1		2		1	1

durchschnittliche Alter der Frauen bei der Aufnahme betrug 48 (26 - 77) Jahre, bei Adenokarzinom 60, bei Plattenepithelkarzinom 42 (wie bei rezidivierendem mit 41 (25 - 72) Jahren und gleicher Streuung über die Altersgruppen). Die 6 fortschreitenden Adenokarzinome wurden bis auf 1 unterbrochen behandeltes bei Frauen über 50, 10 der 13 fortschreitenden (und 11 der 13 rezidivierenden) Plattenepithelkarzinome bei Frauen unter 50 Jahren beobachtet. Die Progression betraf 9 vor und

10 nach der Menopause aufgetretene Karzinome. 1mal war diese künstlich. Es handelte sich um eine Kranke mit einem echten Kollumstumpfkarzinom 23 Jahre nach supravaginaler Uterusamputation wegen unregelmäßiger Blutungen (Nr. 6). Adenokarzinome wurden mit 5 gegen 1 überwiegend im höheren, Plattenepithelkarzinome mit 8 gegen 5 (und entsprechend ein Rezidiv entwickelnde Tumoren mit 10 gegen 3) mehr im geschlechtsreifen Alter angetroffen.

Auf die verschiedenen makroskopischen Wachstumstypen kam ein mittleres Alter von 37 - 40 - 45 - 63 Jahren (sowie von 46 - 39 - -- - -- Jahren bei den Rezidivfällen). Sie kamen unter der Fünfzigjahresgrenze 2 - 6 - 3 - 0mal, darüber 0 - 1 - 1 - 6mal vor, vor der Menopause 1 - 6 - 2 - 0mal, danach 1 - 1 - 2 - 6mal (für die Rezidivgruppe lauteten die Zahlenreihen 3 - 8 - 0 - 0 und 1 - 1 - 0 - 0 beziehungsweise 2 - 8 - 0 - 0 und 2 - 1 - 0 - 0). Das exophytische Karzinom wurde durchweg bei jüngeren Kranken beobachtet. Das primär hochsitzende Karzinom wurde strenger als das drüsige bei älteren Frauen angetroffen. Die jüngeren Kranken lebten bei forschreitendem Adeno- oder Plattenepithelkarzinom ein wenig länger als die älteren (bei rezidivierendem eher kürzer).

3) ALLGEMEINZUSTAND

Der Allgemeinzustand kam schwerlich als Ursache für das Versagen der Behandlung in Frage. Er war bei Behandlungsbeginn in beiden Untersuchungsgruppen zumeist gut. In der Gegenüberstellung wurde mit 1 ein sehr guter, 1a ein adipöser, 2 ein mittelmäßiger, 3 ein reduzierter, 4 ein kachektischer Allgemeinzustand bezeichnet; 2mal fehlte die Angabe:

Allgemeinzustand		1	1a	2	3	4
Progressionsfälle	17	8	1	5	3	
Rezidivfälle	13	9		2	2	

2 Frauen mit einer späteren Progression litten an einer starken Anämie von weniger als 60 % Hb. Die eine mit 57 % war schwanger und wurde verzögert behandelt, die andere mit 30 % litt an einer septischen Infektion und wurde nicht röntgenbe-

strahlt. Der Hb-Wert einer dritten Kranken sank während der Behandlung nach Blutungen von 65 auf 35 % ab. Im ganzen lagen die Werte (mit 10 unter, 4 über 80 % und 5 nicht angegebenen) niedriger als bei den Rezidivfällen (mit 3 knapp unter, 6 über 80 % und 4 fehlenden). Die Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit war in 8 Progressions- und 7 Rezidivfällen vermerkt und gewöhnlich beschleunigt.

4) KONSTITUTION

Soweit überhaupt festgehalten, war vor allem der leptosome (2 Progressions-, 3 Rezidivkranke) und dunkle oder braune Typ (6 Progressions-, 3 Rezidivkranke) vertreten. Je 1 Progressionskranke gehörte zum pyknischen, rotblonden und mittelblonden Typ.

5) ERBLICHE BELASTUNG

6 Progressions- und 1 Rezidivkranke hatten nahe Verwandte an Krebs verloren. Meistens handelte es sich um den Vater mit Magen-, Darm-, Lungenkrebs oder Leukämie. 1mal um die Großmutter mit Hautkrebs. 1mal waren beide Brüder an Darm- beziehungsweise Lungenkrebs gestorben, bei der Rezidivkranken Vater und Mutter an Lungen- beziehungsweise Unterleibskrebs.

6) SOZIALE STELLUNG

Progressions- (wie Rezidiv-)Fälle fanden sich in allen Berufsschichten. Auf die Gruppe der Arbeiter entfielen 5 (5), die der Angestellten 4 (5), die der Beamten 4 (1), die der freien Berufe 3 (3). 3 Frauen waren ohne Beruf, nicht verheiratet oder geschieden.

7) GESCHLECHTLICHE ENTWICKLUNG

Die Progressionskranken hatten die Regel mit durchschnittlich 15 (± 3) Jahren bekommen (gegenüber den Rezidivkranken ergab sich weder im Mittelwert noch in der Abweichung davon ein Unterschied). Sie war regelmäßig alle 25 - 30 (21 - 28)

Tage aufgetreten und hatte bei 4 (2) Frauen mehr als 5 Tage angehalten. Sonst wurde sie von 1 (2) als stark, von 1 (1) als schwach und von 4 (4) als schmerzhaft bezeichnet. In einem Alter von 44 - 53 (47 - 49) Jahren war sie ausgeblieben. 1mal im Alter von 25 Jahren nach supravaginaler Uterusamputation wegen unregelmäßiger Blutungen. Leitete man den Beginn des Geschlechtsverkehrs aus Heirat, erster Geburt oder Geschlechtskrankheit ab, kam man auf ein mittleres Alter von 23 (19 - 36) Jahren für die Progressions- (und von 22 (14 - 35) für die Rezidiv-)Kranken. 2 ledige Frauen mit einer Progression hatten nicht geboren und waren nicht schwanger gewesen. Von ihnen war eine früher an Lues und Gonorrhoe und noch einmal an einer genitalen Infektion erkrankt. Das Häufigste waren 2 (2) Schwangerschaften und 2 (1) Geburten. Bei 3 (3) Kranken fiel die erste Geburt nicht ins 3. Lebensjahrzehnt. 1 das Krebsleiden begleitende Schwangerschaft beeinträchtigte den Behandlungsablauf. Die zeitlichen Abstände der fortschreitenden (und der rezidivierenden) Karzinomerkrankung zur Menarche und Menopause, zum Beginn des Geschlechtsverkehrs und zu den einzelnen Schwangerschaften und Geburten gingen jeweils um 20 - 50 Jahre auseinander.

8) TEMPERATURERHÖHUNG

9 Kranke zeigten während der Strahlenbehandlung leicht erhöhte Temperaturen von mehr als 37° C, 2 bis zu 5 Tage und 2 länger dauerndes Fieber über 38° C. Das mehr als 5 Tage anhaltende Fieber hatte beidemal bereits vor der Bestrahlung bestanden. Der Behandlungsablauf wurde in 3 Fällen durch das Fieber verzögert, in 2 geringer, in 1 stärker. In der Rezidivgruppe wurden bei 7 Frauen subfebrile und bei 4 für 1 Tag knapp febrile Temperaturen gemessen. 1 Fieberkurve war nicht mehr vorhanden. Die Strahlenbehandlung wurde durch das Fieber nicht beeinflußt.

Einem kürzerwährenden Fieber lagen Blutungen zu Beginn der Behandlung mit folgender starker Anämie zugrunde; der Behandlungsplan wurde nicht gestört (Nr. 13). Im zweiten Fall flammte eine alte beiderseitige Parametritis neu auf; die Bestrahlung wurde mit Rücksicht auf das Fieber nach der ersten Radiumeinlage für 2 Wochen unterbrochen (Nr. 16). Ein längerdauerndes Fieber hing mit einer Uterusper-

foration und einer anschließenden parametranen Entzündung zusammen; 1 Woche später wurde zunächst mit der Röntgenbestrahlung begonnen (Nr. 18). Das andere rührte von einer als Begleitkrankheit vom Genitale ausgegangenen septischen Infektion und Endokarditis mit starker Anämie her, deretwegen eine Perkutanbestrahlung unterblieb und eine Intrauterinbestrahlung erst nach 5 Wochen vorgenommen wurde (Nr. 19). Dem flüchtigen Fieber in der Vergleichsgruppe entsprach 1mal ein örtlicher Befund in Gestalt eines ödematösen Parametriums, bei 1 Frau verhinderte ein allergisches Hautekzem eine Röntgentiefenbestrahlung.

Von den 4 Frauen mit mehrtägigem Fieber zeigten alle eine kontinuierliche Progression am Kollum oder im Parametrium, 1 eine diskontinuierliche außerhalb des kleinen Beckens, alle einen plattenepithelialen Karzinombau und eine leere Tumorfamilienanamnese. Von den 9 Frauen mit leichten Temperatursteigerungen wiesen 6 eine örtliche Progression im zentralen kleinen Becken auf, 5 eine metastatische über das kleine Becken hinaus, 5 einen drüsigen Karzinombau und 6 Krebs in der Familie. Von den 11 Rezidivkranken mit subfebrilen oder eintägigen fiebrigen Temperaturen boten 8 einen Tumorfortbestand am Kollum oder im Parametrium, 6 Fernmetastasen, alle einen plattenepithelialen Karzinombau und keine ein familiäres Krebsvorkommen.

9) STRAHLENRESISTENZ

Bei 10 der 19 Kranken mit einem progredienten (und bei 6 der 13 mit einem rezidivierenden) Karzinom konnte nicht von einer Strahlenresistenz gesprochen werden. Es handelte sich um 6 (1) Kranke mit einer unter- oder abgebrochenen Behandlung und 4 (4) mit frühen Fernmetastasen. Für die restlichen 9 (8) Frauen mußte mangels bekannter anderer Ursache für das Versagen der Behandlung eine Strahlenresistenz angenommen werden.

Von den strahlenresistenten Geschwülsten bestanden 4 fortschreitende (und 3 rezidivierende) am Kollum fort sowie 1 (1) im Parametrium, 4 (4) wuchsen bei freiem Beckenzentrum an der Beckenwand weiter, 3 (3) aufgrund von Beckenwandmetastasen vor der Aufnahme. Außer einer gewissen Strahlenresistenz war bei

letzteren ein früher Beckenwandbefall für das Versagen der Bestrahlung wenigstens mitverantwortlich. In 3 (0) der Fälle von Strahlenresistenz, je 1 mit Progression am Kollum, im Parametrium und kontinuierlich entstandener an der Beckenwand, wurde längeres Fieber bei örtlicher Entzündung verzeichnet, allenfalls mit geringer Verzögerung der Bestrahlung.

Von den progredienten Tumoren mit einer Unterbrechung oder einem Abbruch der Behandlung und denen mit Fernmetastasen gehörten je 3 zu den Adenokarzinomen, die mit einer Strahlenresistenz ausschließlich zu den Plattenepithelkarzinomen (desgleichen alle rezidivierenden). 5 verzögert oder unvollständig behandelte Geschwülste fielen unter den exophytischen Wachstumstyp 2 (ebenso die 1 rezidivierende), 3 zu ausgedehnte unter den intrazervikalen Typ 4 (von den rezidivierenden je 2 unter den geschwürigen Typ 1 und unter den Typ 2), 4 strahlenresistente unter den knotigen Typ 3 und 2 unter den Typ 4 (von den rezidivierenden 6 unter den Typ 2). 4 Krebse mit gestörter Behandlung waren vor der Menopause aufgetreten (der 1 rezidivierende danach), die mit Metastasen außerhalb des kleinen Beckens alle danach (bei den rezidivierenden je 2 davor und danach), von denen mit einer angenommenen Strahlenresistenz 5 davor und 4 danach (die 8 rezidivierenden davor).

Die wahrscheinlichen hauptsächlichen Progressionsursachen waren eine unterdurchschnittliche Erstbehandlung in 6, frühe Fernmetastasen in 4 und eine vermutliche Strahlenresistenz in 9 Fällen.

C) DISKUSSION

Eine Progression in weiterem Sinn lag nach LABORDE (11) in jedem in den ersten Jahren nach der Behandlung tödlichen Kollumkarzinomverlauf vor. Zweifellos war auch beim Rezidivgeschehen eine Progression gegeben, jedoch nach einem bestimmten Intervall. Bei CZECH und KEPP (6) stellte das progressive Wachstum das Gegenstück zum Rezidivtumor dar. In engerem Sinn bedeutete bei HEYMAN and BELONOSCHKIN (9) eine Progression ein unablässiges Weiterwachsen des Tumors unter der Strahlenbehandlung ohne jede flüchtige Besserung des Befundes. Wurde aber das niemals und das kurzzeitig verschwundene Gebärmutterhalskarzinom nicht getrennt, wurde mit dem progredienten oder fortschreitenden das tödlich verlaufende und nicht unter das rezidivierende fallende statistisch vollständig erfaßt. Klinisch strahlenresistent (SCHUBERT 25) nannte man ein Kollumkarzinom, das auf eine klinisch zu verantwortende Dosis nicht verschwand (PICHA 19). Diese Forderung traf für die bearbeiteten Fälle in mehrfacher Hinsicht nicht zu. Ein Drittel der Kranken (7/19) wies ein völlig symptomfreies Intervall unter 4 Monaten auf. Die Hälfte (10/19) bot mindestens bei einer Nachuntersuchung vom kleinen Becken her einen unverdächtigen Befund. Schließlich war die Hälfte (10/19) unterbrochen behandelt, unvollständig bestrahlt oder infolge von Fernmetastasen vor der Aufnahme unheilbar. Die restliche Zahl von 9 Kranken mit einer mangels eines anderen gewichtigen Umstandes anzunehmenden endgültigen klinischen Strahlenresistenz oder von 1,25 % aller Stadium-I-Kranken lag deutlich unter der durch WEISHAAR und SUMYK (32) in den vergleichbaren Jahren 1949 - 1952 6 Monate nach der Strahlenbehandlung bestimmten Ziffer von 3,7 % mit einer ursprünglichen klinischen Strahlenresistenz. Dazu war eine Strahlenresistenz allgemein Ausdruck einer Differenz zwischen nötiger und möglicher Strahlendosis. Eine solche Strahlenresistenz konnte geradesogut zu einer Rezidiventwicklung wie zu einer Progression führen. Den Beziehungen einzelner Faktoren zur Prognose der Kollumkarzinomerkrankung wurde bisher anhand von Fünfjahresheilung, primärer klinischer Strahlenresistenz und Häufigkeit des Befalls der regionären Lymphknoten nachgegangen. Die Heilungsziffer war nicht das Gegenstück zur Zahl der Progressionstodesfälle, sondern zur

Gesamtheit der Behandlungsversager in den ersten 5 Jahren. Primäre klinische Strahlenresistenz und Progressionssterblichkeit deckten sich so wenig wie Strahlenempfindlichkeit und Strahlenheilbarkeit (PICHA 19). Unter anderem war eine Progression ohne Strahlenresistenz denkbar, wenn sich der Tumor vor der Behandlung über den Strahlenbereich hinaus ausgedehnt hatte. Lymphknotenbefall und Progression überschnitten sich ebenfalls bloß. Weder mußten Beckenwandmetastasen zu einer Progression führen noch eine Progression von Beckenwandmetastasen herrühren. Frühere Feststellungen einer prognostisch ungünstigen Rolle irgendwelcher Faktoren zumal ohne getrennte Aufführung des Stadiums I waren damit schlecht für die vorliegende Arbeit verwertbar. Die vergleichend mitbearbeiteten Rezidive traten 7 - 17 Monate nach Beginn der Erstbehandlung auf. 2 davon erschienen nach einem krankheitsfreien Zeitraum von weniger als 6 Monaten.

Nach AMREICH (2) dauerte die Kollumkarzinomerkrankung bei symptomatischer Behandlung durchschnittlich 18 - 24 Monate. Mit einer mittleren Dauer von 16 Monaten trotz eines teilweisen Bestrahlungserfolges verlief sie in den Progressionsfällen schneller.

In der Frage der Karzinomausbreitung hätte eine autoptische Kontrolle sicher genauere Zahlen geliefert. So fanden MUNNELL and BONNEY (16) gegenüber der klinischen Untersuchung ein Viertel weniger parametrane Karzinomreste, für alle anderen Orte ein Mehrfaches an Krebsabsiedlungen. Der zeitliche Vorsprung des diskontinuierlichen Befalls der Beckenwandlymphknoten vor dem kontinierlichen wurde schon von OBER und HUHN (18) aufgezeigt. Bei einem frühen Befall der Lymphknoten supraklavikulär links ohne klinischen Anhalt für Lungenmetastasen wie hier in 1 Fall hielt GRICOUROFF (8) eine rein lymphogene Streuung über den Ductus thoracicus nicht für ausgeschlossen. Eine retrograde lymphogene Entstehung mesenterialer Metastasen über den Truncus lymphaticus intestinalis von den Trunci lymphatici lumbales aus war nach WALTHER (31) und REIFFENSTUHL (20) unwahrscheinlich. Für die hämatogene Metastasierung mußte stets der beim Kollumkarzinom vorherrschende Typ III über die Hohlvene (WALTHER 31) angenommen werden.

Bei einer Unterbrechung der Behandlung konnte die Geschwulst bis zu einer späteren Fortsetzung nicht allein zu ausgedehnt, sondern durch selektive Wirkung der nicht ausreichenden Bestrahlung auch strahlenresistent geworden sein (SCHUBERT 25). Eine Möglichkeit der Aussonderung des später progredienten Kollumkarzinoms vor der Strahlenbehandlung ergab sich nicht. Keine Besonderheit oder Verbindung von Besonderheiten aus Befragung und Untersuchung der Kranken wurde einzig beim fortschreitenden Gebärmutterhalskrebs angetroffen. Für die Behandlung der Progression blieb die genaue Überwachung des postradiologischen Krankheitsverlaufs entscheidend (WIMHÖFER 34).

Dem histologischen Bild der Geschwulst wurde kein sicherer prognostischer Aussagewert abgewonnen (MAYR 14, RIES und MEHRING 23). Daß alle 13 progredienten Plattenepithelkarzinome als unreif beschrieben wurden, erklärte sich weitgehend aus dem ohnehin hohen Anteil der unreifen Formen von etwa zwei Dritteln der Stadium-I-Fälle (MAYR 14). Die Zahl von 6 Adenokarzinomen unter 19 progredienten bedeutete das Sechsfache ihrer nach RIES und BREITNER (22) um 5 % liegenden gewöhnlichen Häufigkeit. Tumoren der vorderen und hinteren Muttermundslippe unterschieden sich bei LANGE (12) weder in der Häufigkeit - im vorliegenden Untersuchungsgut geradesowenig - noch im Lymphknotenbefall, wogegen bei intrazervikalem Wachstum trotz der Gruppe I häufiger Beckenwandmetastasen zu erwarten waren. Ein Vorkommen von 6/19 hochsitzenden Karzinomen stellte wieder ein Mehrfaches des sonstigen von RIES und BREITNER (22) auf 5 % veranschlagten und von AMREICH (2) mit 15,75 % angegebenen Anteils der Zervixkarzinome dar. Die bei endophytischem Wachstum an sich schlechtere Prognose konnten BORELL (5), MAYR (14) und WEISHAAR und WÖLFEL (33) im Stadium I nicht sichern. Endophytische Karzinome tauchten gleichwohl in der Progressionsgruppe vermehrt auf, während von MAYR (14) und WEISHAAR und WÖLFEL (33) exo- und endophytische Formen im Stadium I ungefähr gleich häufig angetroffen wurden. Mit zunehmender Tumorausdehnung sanken auch innerhalb eines einzelnen Stadiums die Behandlungsergebnisse (INGELMAN-SUNDBERG 10), wozu das größenmäßig etwas ungünstigere Abschneiden der progredienten Karzinome paßte. Unter mehr Tumorzellen waren mehr strahlenresistente Zellen, von mehr strahlenresistenten Zellen eher eine klinische Strahlenresistenz zu erwarten (SCHUBERT 25). Sodann hatten in gesteigertem Maß Tumoren

in die regionären Lymphknoten gestreut, wobei sich zentrale oder beide Muttermundslippen infiltrierende Karzinome öfter als auf eine Portiohälfte beschränkte intrazervikal weiterentwickelt hatten (LANGE 12). Nach den gründlichsten Untersuchungen war überhaupt in rund 30 % aller Kollumkarzinomfälle der Gruppe I von vornherein mit einem klinisch noch nicht faßbaren Lymphknotenbefall zu rechnen (LANGE 12 28,8 %, AHRENS und TSCHOKE 1 30 %, MITANI, FUJII, MIYAMURA, ISHIZU and MATSUKADO 15 30,2 %, OBER und HUHN 18 an einem weitgehend dem Stadium I entsprechenden Material 30,4 %). Hiermit stimmte die erschlossene Quote von Beckenwandmetastasen vor der Behandlung in 5 von 19 Progressionsfällen überein. Das sprach eigentlich gegen eine Bedeutung des Beckenwandbefalls für das Versagen der Behandlung, falls keine erhebliche weitere Anzahl von Beckenwandmetastasen infolge kontinuierlicher Überwucherung und radiologischer Zerstörung unbekannt blieb. Konnte eine Karzinomausbreitung bis zur Beckenwand eine relative Versagerursache darstellen, wenn sie einer geringeren, am Kollum durch die höhere Dosis unterdrückten Strahlenresistenz zum Durchbruch verhalf, so mußten Fernmetastasen außerhalb des kleinen Beckens vor der Behandlung als eine absolute gelten (BACLESSE et NICOLAU 3).

Kranke der Gruppe I mit kurzer Symptomdauer oder klinischer Anamnese zeigten keinesfalls seltener Lymphknotenmetastasen (LUNDWALL 13, LANGE 12). Die Progressionsfälle waren auffallend wenig verschleppt. Das ergänzte die von SOOST (27) getroffene Feststellung einer bei kürzerer Symptomzeit geringeren Fünfjahresheilungsziffer. Jüngere Frauen sollten im Stadium I bessere Fünfjahresergebnisse aufweisen als ältere (GAUWERKY 7). Für die Progressionssterblichkeit war das Lebensalter belanglos. Das Vorkommen von Lymphknotenmetastasen war im Stadium I gleichfalls altersunabhängig (TACHIBANA 28, LANGE 12). Das Auftreten aller 6 primär hochsitzenden Tumoren unabhängig vom histologischen Typ nach der Menopause paßte zu der von OBER (17) beschriebenen Retraktion der Zylinderepithel-Plattenepithel-Grenze in den Zervikalkanal im Alter. Ein prognostisch ungünstiger schlechter Allgemeinzustand (WEISHAAR und SUMYK 32) wurde nie, vielmehr wurde meist ein guter Allgemeinzustand vorgefunden. Bei erhöhter Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit sowie starker Anämie unter 60 % Hb fanden einige Autoren einen häufigeren Lymphknotenbefall (LANGE 12). Keine Progressions-

kranke zeigte besondere Strahlenreaktionen. Der sehr strahlenempfindliche rotblonde Typ (RIES und BREITNER 22) war in 1 Kranken mit frühen Gehirnmetastasen vertreten. Der Geschlechtsanamnese nach gehörten die Progressionskranken zum normal weiblichen Typ wie die Kollumkarzinomkranken allgemein (THIESSEN 29). Mit Verheiratet- oder Ledigsein und der Zahl der Schwangerschaften hing die primäre, prognostisch nicht endgültig entschiedene, klinische Strahlenresistenz genausowenig zusammen (WEISHAAR und SUMYK 32). Eine gleichzeitige Schwangerschaft belastete die Prognose der Krebserkrankung durch die nach ihrer Beendigung erfolgende hormonale Umstellung (BICKENBACH und SOOST 4), in 1 der 2 betroffenen progredienten Fälle durch eine Verzögerung der Behandlung. 1 unvollständige und 2 geringer verzögerte Behandlungen bestätigten die Gefährlichkeit fieberhafter lokaler Entzündungsvorgänge (SCHUMACHER 26, VASTERLING und HILFRICH 30). Die 3 Kranken fielen in die dadurch bedrohteren Altersgruppen unter 30 und über 60 Jahren (SCHUMACHER 26). Eine Strahlenresistenz wurde bei 4 allein an der Beckenwand weiterbestehenden Karzinomen trotz der unvermutet weiten Ausbreitung angenommen, da dort in der Regel eine Dosis von 3000 r erreicht wurde (RIES und BREITNER 22).

D) ZUSAMMENFASSUNG

Unter Progression wurde in Ergänzung zur Rezidivdefinition der Verlaufstyp verstanden, bei dem das Kollumkarzinom ohne einen subjektiv und klinisch krankheitsfreien Zeitraum von 4 Monaten nach der Strahlenbehandlung weiter fortschritt. An der I. Frauenklinik der Universität München wurden für die Jahre 1948 - 1956 unter 124 in den ersten 5 Jahren nach der Behandlung gestorbenen Frauen mit einem Gebärmutterhalskrebs des Stadiums I 19 mit einem progredienten Tumor gefunden. Bezogen auf 712 in diesen Jahren beobachtete Kollumkarzinomkranke der Gruppe I, entfielen von 17,4 % Fünfjahressterblichkeit 2,7 % auf die Progression. Den Daten der 19 Progressionskranken wurden laufend die der 13 innerhalb von eineinhalb Jahren nach der Behandlung verstorbenen Rezidivkranken gegenübergestellt. Abschließend wurden einige den Inhalt der Arbeit berührende Veröffentlichungen besprochen.

Die Überlebenszeit ging bei Plattenepithelkrebs nicht über anderthalb Jahre, bei Drüsenkrebs kaum über ein Jahr hinaus. 16 Karzinome schritten kontinuierlich fort, 16 seitlich, 6 nach hinten, 3 nach vorn. 13 breiteten sich diskontinuierlich aus, 8 lymphogen, 2 peritoneal, 7 hämatogen. Die Erstbehandlung, üblicherweise eine kombinierte Radium-Röntgen-Strahlenbehandlung, wurde 1mal im Zusammenhang mit einer Schwangerschaft länger unterbrochen, 2mal von seiten der Kranken abgebrochen und 3mal wegen Fettleibigkeit, Alter oder Sepsis auf die Radiumbestrahlung beschränkt. Die Geschwülste wiesen mikroskopisch vermehrt drüsigen Bau auf. Makroskopisch wurde gehäuft endophytisches Wachstum vom knotigen und intrazervikalen Typ beobachtet. Nach den Progressionsbefunden besaßen 5 Gewächse bei Behandlungsbeginn Beckenwand-, 3 andere neben 1 der letzteren Fernmetastasen. 4 Kranke zeigten im Lauf des ersten Krankenhausaufenthaltes für mehrere Tage Fieber. Bei 9 Frauen mußte eine Strahlenresistenz angenommen werden, bei 3 von ihnen bestanden vor der Aufnahme Beckenwandmetastasen, bei 3 weiteren während der Behandlung fiebrige örtliche Entzündungen. Als hauptsächliche Progressionsursachen waren eine unterdurchschnittliche Strahlenbehandlung in 6, frühe Fernmetastasen in 4 und eine vermutliche Strahlenresistenz in 9 Fällen anzusprechen.

E) SCHRIFTTUM

1) Ahrens C. A. und Tschoke S.: Lymphknotenbefunde nach Wertheim-Meigs-scher Operation. Geburtsh. u. Frauenheilk. 21 (1961) 219 - 224.

2) Amreich A. I.: Klinik und operative Behandlung des Uteruskarzinoms. In: Seitz L. und Amreich A. I.: Biologie und Pathologie des Weibes. 2. Aufl. Bd. 4. S. 783 - 1108. Urban und Schwarzenberg. Berlin-Innsbruck-München-Wien. 1955.

3) Baclesse F. et Nicolau Y.: Études des causes d'échecs dans le traitement des épithéliomas du col utérin au stade I. Bull. Ass. franç. Cancer 35 (1948) 130 - 148.

4) Bickenbach W. und Soost H.-J.: Das Kollumkarzinom in der Schwangerschaft - neue Gesichtspunkte zur Therapie. Geburtsh. u. Frauenheilk. 20 (1960) 313 - 324.

5) Borell U.: The prognostic importance of the gross morphology of carcinoma of the uterine cervix. Acta radiol. (Stockh.) 39 (1953) 141 - 160.

6) Czech H. und Kepp R. K.: Rezidive nach der Behandlung von bösartigen Tumoren des weiblichen Genitale. Strahlentherapie 90 (1953) 117 - 142.

7) Gauwerky F.: Neue Gesichtspunkte zur Frage der Abhängigkeit der Heilbarkeit von Uteruskarzinomen vom Lebensalter. Strahlentherapie 96 (1955) 345 - 377.

8) Gricouroff G.: Répartition topographique et délai d'apparition des Métastases extra-pelviennes dans le cancer de l'utérus. Bull. Ass. franç. Cancer 30 (1942) 90 - 117.

9) Heyman J. and Belonoschkin B.: Surgical Intervention in Recurrent and in "Radio-resistent" Cancer of the Uterine Cervix. Acta chir. scand. 98 (1949) 489 - 496.

10) Ingelman-Sundberg A.: Rectal Injuries Following Radium Treatment of Cancer of the Cervix Uteri. Acta radiol. (Stockh.). Suppl. 64. 79 S. Ohlsson. Lund. 1947.

11) Laborde S.: Les causes d'échecs de la radiothérapie des cancers du col au stade I. Bull. Ass. franç. Cancer 35 (1948) 149 - 157.

12) Lange P.: Clinical and Histological Studies on Cervical Carcinoma. Acta path. microbiol. scand. Suppl. 143. 162 S. Munksgaard. Copenhagen. 1960.

13) Lundwall F.: Undersøgelse af den tidsmæssige variation i et stort materiale af patienter med cancer colli uteri. Ugeskr. Læg. 118 (1956) 233 - 244.

14) Mayr E.: Zur Prognose des Kollumkarzinoms auf Grund des histologischen Bil-

des. Strahlentherapie 92 (1953) 67 - 74.

15) Mitani Y., Fujii J.-I., Miyamura M., Ishizu S.-I. and Matsukado M.: Lymph node metastases of carcinoma of the uterine cervix. Amer. J. Obstet. Gynec. 84 (1962) 515 - 522.

16) Munnell E. W. and Bonney W. A. Jr.: Critical points of failure in the therapy of cancer of the cervix. Amer. J. Obstet. Gynec. 81 (1961) 521 - 534.

17) Ober K. G.: Cervix uteri und Lebensalter. Dtsch. med. Wschr. 83 (1958) 1661 - 1664, 1666 - 1672.

18) Ober K. G. und Huhn F. O.: Die Ausbreitung des Cervixkrebses auf die Parametrien und die Lymphknoten der Beckenwand. Arch. Gynäk. 197 (1962) 262 - 290.

19) Picha E.: Die klinische Bedeutung der Strahlensensibilität beim Carcinoma colli uteri. Strahlentherapie 93 (1954) 106 - 111.

20) Reiffenstuhl G.: Das Lymphsystem des weiblichen Genitale. VIII, 184 S. Urban und Schwarzenberg. München-Berlin-Wien. 1957.

21) Ries J. und Breitner J.: Über die Rezidive des Kollumkarzinoms nach kombinierter Radium-Röntgen-Bestrahlung. Z. Geburtsh. Gynäk. 133 (1950) 297 - 331.

22) Ries J. und Breitner J.: Strahlenbehandlung in der Gynäkologie. Sonderbände zur Strahlentherapie. Bd. 40. XII, 219 S. Urban und Schwarzenberg. München-Berlin. 1959.

23) Ries J. und Mehring W.: Über die histologische Struktur und Prognose des Kollumkarzinoms. Strahlentherapie 123 (1964) 167 - 176.

24) Ries J. und Riffart W.: Ergebnisse der Strahlentherapie des Gebärmutterhalskrebses. Med. Klin. 41 (1946) 173 - 176.

25) Schubert G.: Strahlenresistenz und Resistenzentwicklung maligner Tumoren. Strahlentherapie 90 (1953) 59 - 77.

26) Schumacher C.: Über die primäre Morbidität bei der Strahlenbehandlung des Collumcarcinomes. 23 S. Inaug.-Diss. München. 1949.

27) Soost H.-J.: Untersuchungen zum unterschiedlichen Verlauf bösartiger Geschwulsterkrankungen des weiblichen Genitale, unter besonderer Berücksichtigung strahlenbehandelter Collumcarcinome. Habil.-Schr. München. 1964. Im Druck.

28) Tachibana S.: Lymph node metastasis in cancer of the uterine cervix. J. Jap. obstet. gynaec. Soc. (Engl. Ed.) 3 (1956) 71 - 92.

29) Thiessen P.: Die hormonrezeptorische Tumorentstehung als Ausdruck einer

dienzephal-hypophysären Regulationsstörung und Grundlage einer gerichteten Hormontherapie. Z. Geburtsh. Gynäk. 137 (1952) 138 - 156.

30) Vasterling H.-W. und Hilfrich H.-J.: Über die prognostische Bedeutung der Temperatursteigerung während der Strahlenbehandlung des Kollumkarzinoms. Strahlentherapie 124 (1964) 213 - 218.

31) Walther H. E.: Krebsmetastasen. 560 S. Schwabe und Co. Basel. 1948.

32) Weishaar J. und Sumyk J.: Beitrag zum Problem des klinisch strahlenresistenten Kollumkarzinoms. Strahlentherapie 106 (1958) 549 - 566.

33) Weishaar J. und Wölfel C.: Zur Frage eines Zusammenhanges zwischen der Prognose und der Art des Wachstums (endo- oder exophytisch) beim Kollumkarzinom. Strahlentherapie 113 (1960) 522 - 537.

34) Wimhöfer H.: Die hormonal-operative Kombinationstherapie des strahlenresistenten Kollumkarzinoms und des lokalen Rezidivs. Strahlentherapie 97 (1955) 338 - 348.

Herrn Prof. Dr. med. J. Ries danke ich für die Anregung und die Förderung der Untersuchung, Herrn Dr. med. H. Dobmayer für die Beratung bei der Sichtung des Materials.

LEBENSLAUF

Geboren wurde ich am 26. 9. 38 in Villingen (Schwarzwald) als Sohn Hans Walther des Pfarrers Walther Schmitthenner und seiner Ehefrau Johanna geborener Schumacher. Die Volksschule besuchte ich in Bad Dürrheim und Achern. Das Reifezeugnis wurde am 12. 3. 58 an der Heimschule Lender in Sasbach/über Achern erworben. Das Studium der Medizin begann ich in Frankfurt (Main), wo ich am 21. 2. 59 die naturwissenschaftliche Vorprüfung ablegte. Die ärztliche Vorprüfung wurde am 30. 9. 60 in Freiburg (Breisgau) bestanden. Nach Semestern in Berlin, Lausanne und Innsbruck schloß ich das Studium mit der ärztlichen Prüfung am 23. 2. 65 in München ab.